

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 7月14日
Date of Application:

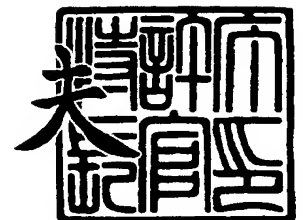
出願番号 特願2003-196340
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2003-196340]

出願人 富士ゼロックス株式会社
Applicant(s):

2004年 1月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井 康



出証番号 出証特2003-3110197

【書類名】 特許願

【整理番号】 FE03-01085

【提出日】 平成15年 7月14日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C08F 8/00 MFV

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県南足柄市竹松 1 6 0 0 番地 富士ゼロックス株式会社内

 【氏名】 稲葉 義弘

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県南足柄市竹松 1 6 0 0 番地 富士ゼロックス株式会社内

 【氏名】 浦野 千里

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県南足柄市竹松 1 6 0 0 番地 富士ゼロックス株式会社内

 【氏名】 小林 孝子

【特許出願人】

 【識別番号】 000005496

 【氏名又は名称】 富士ゼロックス株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100079049

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 中島 淳

 【電話番号】 03-3357-5171

【選任した代理人】

【識別番号】 100084995

【弁理士】

【氏名又は名称】 加藤 和詳

【電話番号】 03-3357-5171

【選任した代理人】

【識別番号】 100085279

【弁理士】

【氏名又は名称】 西元 勝一

【電話番号】 03-3357-5171

【選任した代理人】

【識別番号】 100099025

【弁理士】

【氏名又は名称】 福田 浩志

【電話番号】 03-3357-5171

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006839

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9503326

【包括委任状番号】 9503325

【包括委任状番号】 9503322

【包括委任状番号】 9503324

【プルーフの要否】 要

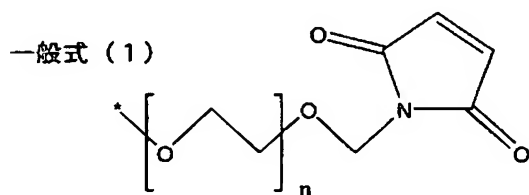
【書類名】 明細書

【発明の名称】 マレイミド基含有ポリマー粒子およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 マレイミド基を有する架橋ポリマー粒子において、前記架橋ポリマー粒子が下記一般式（1）で表される基を含有することを特徴とするマレイミド基含有ポリマー粒子。

【化 1】



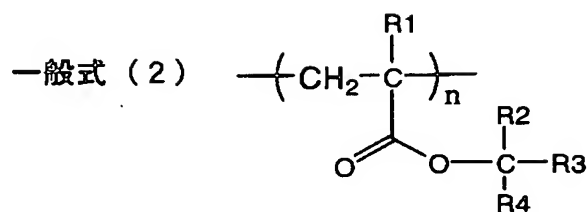
[式中、n は 1 以上の整数を表す。]

【請求項 2】 前記架橋ポリマー粒子を構成する成分が（メタ）アクリレート重合体を有する架橋ポリマー粒子であることを特徴とする請求項 1 に記載のマレイミド基含有ポリマー粒子。

【請求項 3】 （ポリ）エチレングリコールを導入して得られた水酸基含有ポリマー粒子にヒドロキシメチルマレイミドを反応させることを特徴とするマレイミド基含有ポリマー粒子の製造方法。

【請求項 4】 前記水酸基含有ポリマー粒子が、下記一般式（2）で表される（メタ）アクリレート重合体を構成成分に有する架橋ポリマー粒子を加水分解して得られたカルボキシル基と前記（ポリ）エチレングリコールとを反応させて得られた水酸基含有ポリマーであることを特徴とする請求項 3 に記載のマレイミド基含有ポリマー粒子の製造方法。

【化 2】



[式中、R₁は水素原子またはメチル基、R₂～R₄は、互いに同一であっても異なってもよく、それぞれ独立に、炭素数1から12の置換もしくは無置換のアルキル基又は置換もしくは無置換のアリール基を表す。nは1以上の整数を表す。]

【請求項5】 前記水酸基含有ポリマー粒子が、含金属エステル交換反応用触媒の存在下、前記一般式(2)で表される(メタ)アクリレート重合体を構成成分に有する架橋ポリマー粒子と、(ポリ)エチレングリコールとを反応させることにより得られた水酸基含有ポリマーであることを特徴とする請求項3に記載のマレイミド基含有ポリマー粒子の製造方法。

【請求項6】 前記一般式(2)で表される(メタ)アクリレート重合体が、t-ブチル(メタ)アクリレートの重合体を少なくとも含み、かつ、前記触媒がチタニウムテトラアルコキシドであることを特徴とする請求項5に記載のマレイミド基含有ポリマー粒子の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、有機ポリマー微粒子およびその製法に関し、特に診断薬および医薬品担体、クロマトグラフィ担体、粘性調整剤、樹脂成形材料、塗料添加剤、架橋／硬化剤および化粧品添加剤のような用途に好適に使用可能なマレイミド基を有するポリマー粒子の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

イオン交換樹脂、キレート樹脂のような機能性ポリマー粒子は、種々の化学物

質の担体として従来から広く用いられている。このような機能性ポリマー粒子は、不溶性の重合体の表面に種々の反応性基を有する。従来からカルボキシル基、水酸基、および1級および2級アミノ基のような種々の活性水素含有基が導入された機能性ポリマーが種々の用途に用いられてきた。

【0003】

近年では、核酸やペプチド、抗体のような生体分子あるいは生体分子類似の合成分子を活性を保持したままポリマー粒子に固定し、アフィニティクロマトグラフィや診断薬、検査薬などに用いられるようになった。このようにより選択性の高い担持体粒子として用いる場合は、生体分子あるいは生体分子類似の合成分子中のSH基との間に選択的で安定な結合を形成し確実に担持可能なマレイミド基を有するものが望まれていた。このような用途では、ポリマー担体は所望量の物質を均一かつ確実に担持する必要がある、かつ、水系溶媒に対する良好な分散性を有する必要がある。

【0004】

マレイミド基を有するポリマー粒子の公知例は少ない。例えば、マレイミド基を含有するリン脂質膜が表面に存在する微粒子が開示されている（例えば、特許文献1参照。）。

しかしながら、この方法では、N-(6-マレイミドカプロイロキシ)サクシンイミドのごときマレイミド基含有化合物をリン脂質と反応させ、カラムクロマトグラフィなどの方法で精製してマレイミド基含有リン脂質をあらかじめ作製しなければならない。さらに、多段の処理をへてマレイミド基を含有するリン脂質膜を作製し、これを磁性粒子のごとき核粒子上に形成するので、工程がきわめて複雑で、さらに核粒子とマレイミド基を含有するリン脂質膜とは化学結合していないので物理的に弱いという欠点がある。

また、マレイミド基を含有するポリスチレン粒子が掲載されている例がある（例えば、非特許文献1参照。）。しかしながら、マレイミド基は疎水性が強い官能基で、水性媒体中での分散性が非常に悪いものであった。またマレイミド基は0.4 mmol/g以下であって上記目的には官能基量として不十分であった。

【0005】

【特許文献1】

特開平11-106391号

【非特許文献1】

2001/2002 製品カタログ, Fulk a 社, p. 909

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、特殊な原料や反応性官能基を有する単量体を必要としない安価で、安全性が高く、複雑な操作をすることなく、マレイミド基量のローディング量が多く、そのローディングの制御が容易で、さらに機械的に強く、水分散性も良好なマレイミド基含有ポリマー粒子およびその製造方法を提供することを目的とする。

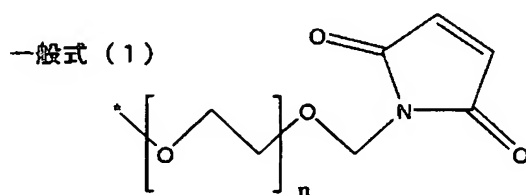
【0007】

【課題を解決するための手段】

即ち本発明は、

<1> マレイミド基を有する架橋ポリマー粒子において、前記架橋ポリマー粒子が下記一般式(1)で表される基を含有することを特徴とするマレイミド基含有ポリマー粒子。

【化3】



[式中、nは1以上の整数を表す。]

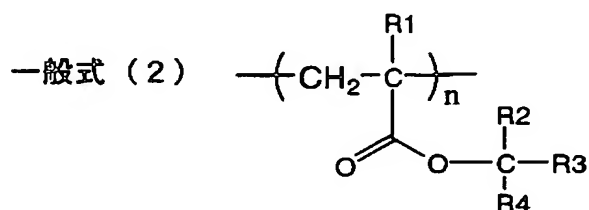
<2> 前記架橋ポリマー粒子を構成する成分が(メタ)アクリレート重合体を有する架橋ポリマー粒子であることを特徴とする上記<1>に記載のマレイミド基含有ポリマー粒子。

<3> (ポリ)エチレングリコールを導入して得られた水酸基含有ポリマー粒子にヒドロキシメチルマレイミドを反応させることを特徴とするマレイミド基含

有ポリマー粒子の製造方法。

<4> 前記水酸基含有ポリマー粒子が、下記一般式(2)で表される(メタ)アクリレート重合体を構成成分に有する架橋ポリマー粒子を加水分解して得られたカルボキシル基と前記(ポリ)エチレングリコールとを反応させて得られた水酸基含有ポリマーであることを特徴とする上記<3>に記載のマレイミド基含有ポリマー粒子の製造方法。

【化4】



[式中、R1は水素原子またはメチル基、R2～R4は、互いに同一であっても異なってもよく、それぞれ独立に、炭素数1から12の置換もしくは無置換のアルキル基又は置換もしくは無置換のアリール基を表す。nは1以上の整数を表す。]

<5> 前記水酸基含有ポリマー粒子が、含金属エステル交換反応用触媒の存在下、前記一般式(2)で表される(メタ)アクリレート重合体を構成成分に有する架橋ポリマー粒子と、(ポリ)エチレングリコールとを反応させることにより得られた水酸基含有ポリマーであることを特徴とする上記<3>に記載のマレイミド基含有ポリマー粒子の製造方法。

<6> 前記一般式(2)で表される(メタ)アクリレート重合体が、t-ブチル(メタ)アクリレートの重合体を少なくとも含み、かつ、前記触媒がチタニウムテトラアルコキシドであることを特徴とする上記<5>に記載のマレイミド基含有ポリマー粒子の製造方法。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明のマレイミド基含有ポリマー粒子は、架橋ポリマー粒子が下記一般式(1)で表される基を含有することを特徴とする。

さらに、本発明のマレイミド基含有ポリマー粒子の製造方法は、(ポリ)エチレングリコールを導入して得られた水酸基含有ポリマー粒子にヒドロキシメチルマレイミドを反応させることを特徴とする。

【0009】

ここで「(メタ) アクリレート」とは、常用されるように「アクリル酸エステル」および「メタクリル酸エステル」を意味する。また、(ポリ)エチレングリコールとはエチレングリコールおよびポリエチレングリコールを意味するものとする。

【0010】

以下、本発明を具体的に説明する。

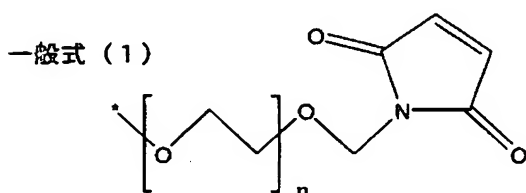
【0011】

<マレイミド基含有ポリマー粒子>

本発明のマレイミド基含有ポリマー粒子は、架橋ポリマー粒子が下記一般式(1)で表される基を含有することを特徴とする。

【0012】

【化5】



一般式(1)中、マレイミド基はエチレンオキシド鎖を介して架橋ポリマー粒子に化学結合しており、該エチレンオキシド鎖のnは、1以上の整数を表す。前記エチレンオキシド鎖は、(ポリ)エチレングリコールと前記架橋ポリマーとを反応させて化学的に結合することにより得ることができる。

【0013】

本発明のマレイミド基含有ポリマー粒子は、前記一般式(1)で表されるマレイミド基を有する基を、前記架橋ポリマー粒子の表面に有しても、また、架橋ポリマー粒子の内部に有しても、また、表面及びその内部の両方に有しても良い。

更に、前記 n は、1 以上の整数であればいずれであってもよい。

一般的に、水系溶媒中で良好な分散性を得る観点から、 n は 2 以上であることが、好ましくは 4 以上であることが好ましい。

【0014】

本発明のマレイミド基含有ポリマー粒子は前記一般式 (1) で表されるマレイミド基を 0.4 mmol/g 以上含有することが好ましく、単位質量当たりの反応量をできるだけ多くするという観点から、 0.5 mmol/g 以上が更に好ましく、特に、 0.6 mmol/g 以上が好ましい。 0.4 mmol/g 以上とすることにより SH 基含有化合物との反応速度を上げることができる。

【0015】

本発明のマレイミド基含有ポリマー粒子は、マレイミド基と粒子の間に親水性のポリエチレングリコール鎖が存在しているので、水系溶媒における分散性が良好であるという性質を有している。

【0016】

このように、本発明のマレイミド基含有ポリマー粒子は、水系溶媒における分散性が良好で、該マレイミド基含有ポリマー粒子の担持性は生体分子あるいは生体分子類似の合成分子中の SH 基との間に選択的で安定な結合を形成するもので、選択性の高い担持体粒子として利用できる。

【0017】

本発明のマレイミド基含有ポリマー粒子は、特に限定されるものではなく、種々の用途に応じて選択可能であるが、一般的にその平均粒径が $1 \sim 50 \mu\text{m}$ であり、中でも、固液分離の容易性の観点から、 $3 \sim 40 \mu\text{m}$ であることが好ましく、特に、 $5 \sim 20 \mu\text{m}$ であることが好ましい。

$1 \sim 50 \mu\text{m}$ の範囲とすることにより単位質量当たりの十分な反応量を維持したまま、濾過あるいは遠心分離による固液分離特性を上げることができる。

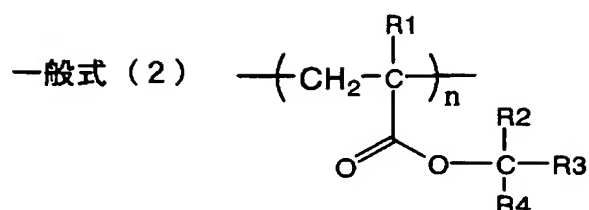
【0018】

< 架橋ポリマー粒子 >

本発明に用いられる架橋ポリマー粒子は、下記一般式 (2) で表される (メタ) アクリレート重合体を構成成分として有する。

【0019】

【化6】



式中、R1は水素原子またはメチル基、R2～R4は、互いに同一であっても異なってもよく、それぞれ独立に、炭素数1から12の置換もしくは無置換のアルキル基又は置換もしくは無置換のアリール基を表す。nは1以上の整数を表す。

【0020】

前記一般式(2)で表される(メタ)アクリレート重合体において、アルキル基としては、炭素数1～12のアルキル基であり、無置換でも置換基を有していても良く、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、n-オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、ベンジル等が挙げられ、メチル、エチル、プロピル、ベンジルが好ましく、メチルより好ましい。

【0021】

前記アリール基としては、炭素数1～12のアリール基であり、無置換でも置換基を有していても良く、例えば、フェニル、ナフチル、トリル、p-n-オクチルオキシフェニル等が挙げられるが、フェニルが好ましい。
nは1以上の整数を表す。

【0022】

前記置換基としては、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アリール基等が挙げられる。

該アルキル基としては、前記R2～R4を表すアルキル基の場合と同義である。

該アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキ

シ等が挙げられ、メトキシ、エトキシが好ましい。

該ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、フッ素原子、塩素原子が好ましい。

該アリール基としては、前記 R 2 ～ R 4 を表すアリール基の場合と同義である。

【0023】

前記一般式 (2) で表される (メタ) アクリレート重合体の具体例としては、
t-ブチル (メタ) アクリレート、1, 1-ジメチルプロピル (メタ) アクリレート、1, 1, 2-トリメチルプロピル (メタ) アクリレート、1, 1-ジエチルプロピル (メタ) アクリレート、1, 1-ジメチルヘキシル (メタ) アクリレート、1-メチル-1-フェニルエチル (メタ) アクリレートなどの単量体の重合体が挙げられる。これらの中でも特に t-ブチル (メタ) アクリレートの重合体が、その単量体の入手性、価格、反応性の点で好ましい。

【0024】

本発明の架橋ポリマー粒子は、具体的には、前記単量体と、ジビニルベンゼン、エチレングリコールジ (メタ) アクリレート、ジエチレングリコールジ (メタ) アクリレート、グリシジル (メタ) アクリレート、2- ([1'-メチルプロピリデンアミノ] カルボキシアミノ) エチル (メタ) アクリレート等の架橋性を有する単量体とを共重合することによって得られ、重合時に架橋構造とするか、重合によるポリマー粒子化した後に架橋させてもよい。

【0025】

また、前記架橋ポリマー粒子は、前記単量体の重合体成分の他に、他の単量体を共重合させても得ることができる。該他の単量体の重合体がエステル交換能力がないかあっても弱い他の単量体を、前記単量体と共重合させ、その共重合比を変えることで粒子の水酸基を制御することができ、従って、マレイミド基含有ポリマー粒子中のマレイミド基の制御ができる。この目的に好適な前記他の単量体としては、スチレン、メチル (メタ) アクリレート等が挙げられる。

【0026】

本発明において、架橋ポリマー粒子を得る粒子化には公知の方法が利用でき、

例えば、懸濁重合法、乳化重合法、分散重合法、シード重合法等が好適に用いられる。さらに、膜乳化法として知られる乳化方法を使って懸濁重合することもできる。

【0027】

前記重合には、必要に応じて、当業者には周知の重合開始触媒を用いることができる。

具体的には、ジアシルパーオキシド、ケトンパーオキシドおよびアルキルハイドロパーオキシドのような有機過酸化物；過酸化水素およびオゾンのような無機過酸化物；およびアゾビスバレロニトリル（AIBN；和光純薬社よりV-60として入手可能）、2, 2'-アゾビス（2-メチルブチロニトリル）（和光純薬社よりV-59として入手可能）および2, 2'-アゾビス（2, 4-ジメチルバレロニトリル）（和光純薬社よりV-65として入手可能）のような油溶性アゾ系有機化合物；2, 2'-アゾビス（2-アミジノプロパン）二酸塩（和光純薬社よりV-50として入手可能）、2, 2'-アゾビス〔2-メチル-N-（2-ヒドロキシエチル）プロピオンアミド〕（和光純薬社よりVA-086として入手可能）および2, 2'-アゾビス〔2-（2-イミダゾリン-2-イル）プロパン〕二酸塩（和光純薬社よりVA-044として入手可能）のような水溶性アゾ系有機化合物が挙げられる。重合開始剤を用いる場合は、それらは重合が良好に開始されるのに十分な量で用いられる。このような量は当業者に周知である。一般には、0.1～5.0質量%の量で用いることが好ましい。

【0028】

さらに架橋ポリマー粒子の着色を目的に、公知の染料、顔料、カーボンブラック、磁性粉などを添加することも可能である。

また、前記単量体とともに、トルエン、オクタン、シクロヘキサノン、ジブチルフタレート、ラウリルアルコール等の非重合性の添加剤を入れ、重合後に抽出除去して粒子を多孔質とすることも可能である。

【0029】

本発明における架橋ポリマー粒子は、特殊な反応性官能基を有さないので添加剤や溶媒との反応、残存による粒子物性への悪影響が全くないか、きわめて少な

いという利点がある。

【0030】

<水酸基含有ポリマー粒子>

本発明に用いられる水酸基含有ポリマー粒子は、前記一般式(2)で表される(メタ)アクリレート重合体を構成成分に有する前記架橋ポリマー粒子に(ポリ)エチレングリコールを導入して得られたポリマー粒子である。

また、前記(ポリ)エチレングリコールとは、エチレングリコールおよびポリエチレングリコールを意味するものであり、 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ の一般式で表されるジオール化合物を意味する。 n は、前記一般式(1)の n 数と同義である。

該架橋ポリマー粒子に、一般式(2)で表される(メタ)アクリレート重合体に(ポリ)エチレングリコールを導入する方法としては、いかなる方法であってもよく、その目的によって適宜選択することができる。

例えば、上記架橋ポリマー粒子を酸もしくはアルカリで加水分解し、エステル部を一旦カルボキシル基に変換し、エチレングリコールあるいはポリエチレングリコールなどのジオール化合物の水酸基とエステル反応させることによりポリマー粒子と結合して水酸基含有ポリマー粒子としても良いし、あるいは、上記ポリマー粒子に、エチレングリコールあるいはポリエチレングリコールなどのジオール化合物を適当なエステル交換触媒で直接エステル交換反応させることによりポリマー粒子と結合して水酸基含有ポリマー粒子としてもよい。

【0031】

本発明において、前記水酸基含有ポリマー粒子は前記(メタ)アクリレート重合体を有する架橋ポリマー粒子を、加水分解して得られたカルボキシル基と(ポリ)エチレングリコールとを反応させることにより得られることが好ましい。さらに、含金属エステル交換反応用触媒の存在下、前記一般式(2)で表される(メタ)アクリレート重合体を構成成分に有する架橋ポリマー粒子を(ポリ)エチレングリコールと直接エステル交換反応で得られる水酸基含有ポリマーであることも好ましい。

前記エステル交換をスムーズに進行させるため、該ポリマー粒子に含まれる該

官能基の総モル量に対し等量以上の上記化合物を反応させることが好ましいが、実際にはポリマー粒子中の全ての官能基がエステル交換するわけではないので等量以下であってもかまわない。

このようにして得られた水酸基含有ポリマー粒子を本発明のマレイミド基含有ポリマー粒子の原料として用いることが好ましい。

【0032】

本発明において、架橋ポリマー粒子と、(ポリ)エチレングリコールとの反応割合は、架橋ポリマー粒子のエステル部の組み合わせ及びこれら官能基の導入量により異なるが、基本的には架橋ポリマー粒子の重量で約2倍から10倍量の前記(ポリ)エチレングリコールを用い、必要に応じて用いられる上記非反応性溶媒中、120℃から200℃の反応条件で、5～24時間程度加熱して反応させることにより、水酸基含有ポリマー粒子を得ることができる。

ここで、水酸基導入量の再現性の面で、あらかじめ反応前に粒子を分級処理し、粒径をそろえてから反応させることが望ましい。こうして得られた水酸基含有ポリマー粒子は、メタノール等の溶媒に希釈分散させ、濾別し、更に水洗及び／又は溶剤洗浄の後、噴霧乾燥、減圧乾燥、凍結乾燥等の通常の手段によって粉体として単離することができる。

【0033】

本発明で添加する前記含金属エステル交換反応用触媒は、ポリエステル合成時に使用される、いわゆるエステル交換触媒が好適に利用できる。

前記含金属エステル交換触媒としては、例えば、酢酸鉛、酢酸亜鉛、アセチルアセトネート亜鉛、酢酸カドニウム、酢酸マンガン、マンガンアセチルアセトネート、酢酸コバルト、コバルトアセチルアセトネート、酢酸ニッケル、ニッケルアセチルアセトネート、酢酸ジルコニウム、ジルコニウムアセチルアセトネート、ジルコニウムテトラ-*n*-ブトキシド、酢酸チタン、テトラブトキシチタネート、テトライソプロポキシチタネート、チタニウムオキシアセチルアセトネート、酢酸鉄、アセチルアセトネート鉄、酢酸ニオブなどの遷移金属化合物、ジブチルスズオキシド、モノブチルヒドロキシスズオキシド、ジブチルスズジラウレート、三酸化アンチモン、酸化ゲルマニウム、炭酸ビスマスオキシド、酢酸ビス

マスオキシドなどの典型金属化合物があげられる。

また、酢酸マグネシウム、酢酸リチウム、酢酸カルシウム、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属化合物またはアルカリ土類金属化合物、さらに、酢酸ランタン、酢酸サマリウム、酢酸ユウロピウム、酢酸エルビウム、酢酸イッテルビウムなどの希土類化合物も用いることができる。

【0034】

これらの触媒は、単独で用いても、2種以上組合せて用いてもよい。この中でも、チタニウムテトラアルコキシドが溶媒への溶解性、反応性の点でより好ましい。チタニウムテトラアルコキシドとしては、例えば、テトラ-*n*-プロポキシチタン、テトライソプロポキシチタン、テトラ-*n*-ブトキシチタン、テトライソブトキシチタン、テトラ-*t*-ブトキシチタン、テトラ-第二ブトキシチタン、テトラ-*n*-アミルオキシチタン、トリイソアミルオキシイソプロポキシチタンなどが挙げられる。

【0035】

前記架橋ポリマー粒子に対する触媒の添加量（含有量）は、粒子総重量100質量部に対して、通常0.01～50質量部が用いられる。好ましくは0.1～20質量部、さらに好ましくは0.5～10質量部である。

触媒を0.01～50質量部の範囲とすることにより、水酸基が導入し易くなり、また、反応後の触媒の除去も有利に進行させることができる。

【0036】

架橋ポリマー粒子の架橋度が高い場合には、反応促進の目的でポリマー粒子を膨潤させうる非反応性溶媒を助溶剤として添加することができる。例えば、キシレン、メシチレン、ジエチルベンゼン、シクロヘキシルベンゼン、ジメチルナフタレン、シメン、ジメトキシベンゼンなどの芳香族化合物、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジブチルエーテル、ジフェニルエーテル、ジベンジルエーテル、フェネトール、ブチルフェニルエーテルなどのエーテル化合物、アセトフェノン、イソホロン、ジイソブチルケトン、シクロヘキサノン、メチルシクロヘキサノンなどのケトン化合物、ジクロロベンゼン、クロロトルエン、ジクロロトルエンなどのハロゲン化合物があげられるが、前記目的を

達成する非反応性溶媒であればいずれでも使用できる。この中でも、特に、キシレン、メシチレン、ジメトキシベンゼンなどの芳香族化合物が反応性の点で好ましい。

【0037】

<マレイミド基含有ポリマー粒子の製造方法>

本発明のマレイミド基含有ポリマー粒子の製造方法は、(ポリ)エチレングリコールを導入して得られた水酸基含有ポリマー粒子にヒドロキシメチルマレイミドを反応させることを特徴とする。

【0038】

前記水酸基含有ポリマー粒子とヒドロキシメチルマレイミドとの反応は、水1分子が外れて縮合した形態であり、従来公知の反応によって行うことができるが、中でも、エーテル化触媒の存在下で行うことが好ましい。

この反応には酸性あるいは塩基性の公知のエーテル化触媒が好適に使用できる。例えば、塩基性の触媒としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等が使用でき、単独又は2種類以上混合して使用できる。酸性の触媒としては、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸等の無機酸やp-トルエンスルホン酸、トリクロロ酢酸、酢酸等の有機酸が使用でき、これらは水和物の形態でもよい。また、ハイドロタルサイト類の固体触媒でも使用が可能である。

塩基性触媒や酸性触媒を使用する場合のその使用量は、対応する塩基又は酸として、ヒドロキシメチルマレイミドに対して、0.01~40質量%、好ましくは0.1~15質量%である。固体触媒の場合は、ヒドロキシメチルマレイミドに対して、0.001~100質量%、好ましくは0.1~50質量%である。前記触媒等は、反応液に均一に溶解した状態で使用しても不溶の状態で使用しても良いが、均一溶解状態では、使用量を少なくすることができる。一方、不溶の状態では、反応後に反応液から常法により容易に触媒を分離回収することができる。

【0039】

前記水酸基含有ポリマー粒子とヒドロキシメチルマレイミドとの反応割合は、水酸基含有ポリマー粒子のエステル部の組み合わせ及びこれら官能基の導入量に

より異なるが、基本的には水酸基含有ポリマー粒子の重量で約 0.1～10 倍量の前記ヒドロキシメチルマレイミドを用いることによりマレイミド含有ポリマー粒子を得ることができる。

【0040】

また、この反応における反応温度、反応時間は、水酸基含有ポリマー粒子のエステル部の組み合わせ、これら官能基の導入量及びエチレンオキサイド鎖長等により異なり、適宜選択できる。一般的に、80～180℃の反応条件で、2～20 時間加熱して反応させることにより、マレイミド含有ポリマー粒子を得ることができる。

【0041】

前記エーテル化反応の溶剤としては、反応を阻害しないものであればいずれの溶媒も使用できる。例えば、トルエン、キシレン、メシチレンが挙げられる。

【0042】

前記マレイミド基導入量の再現性の面で、あらかじめ反応前に粒子を分級処理し、粒径をそろえてから反応させることが望ましい。こうして得られたマレイミド含有ポリマー粒子は、メタノール等の溶媒に希釈分散させ、濾別し、更に水洗及び／又は溶剤洗浄の後、噴霧乾燥、減圧乾燥、凍結乾燥等の通常の手段によって粉体として単離することができる。

【0043】

また、本発明の製造方法は、大気下のみならず、加圧下においても、反応させることができるが、これらのその他の反応条件は、必要に応じて適用されるもので、特に限定されるものではない。

【0044】

前記操作により得られたマレイミド基含有架橋ポリマー粒子におけるマレイミド基量は、粒子に存在するマレイミド基を過剰量の 2-メルカプトエチルアミンと反応させ、反応後に残った 2-メルカプトエチルアミンの量を測定することにより、逆に粒子のマレイミド基を求めることができる。

その具体例としては、例えば、(株)同人化学研究所の総合カタログ(平成 14 年 3 月 29 日発行)第一部プロトコル集の 80 頁に記載されている。

【 0 0 4 5 】

本発明の製造方法により有用なマレイミド基含有ポリマー粒子を得ることができ、診断薬および医薬品担体、クロマトグラフィ担体、粘性調整剤、樹脂成形材料、塗料添加剤、架橋／硬化剤および化粧品添加剤のような用途に好適に使用可能である。

【 0 0 4 6 】

【実施例】

以下、本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、実施例中、部は質量部を示す。

【 0 0 4 7 】

(参考例 1) (架橋ポリマー粒子の合成)

t-ブチルメタクリレート (和光純薬 (株) 製) 100 部、ジビニルベンゼン (純度 55%) 5 部を用いて懸濁重合を行い、分級操作を施し平均粒径 15 μ m の架橋ポリマー粒子を得た。得られた粒子をイオン交換水及び溶剤で洗浄後、単離乾燥して架橋ポリマー粒子を得た。

【 0 0 4 8 】

(参考例 2) (比較用架橋ポリマー粒子の合成)

メチルメタクリレート (東京化成 (株) 製) 70 部、ジビニルベンゼン (純度 55%) 5 部を用いて懸濁重合を行い、分級操作を施し平均粒径 15 μ m の架橋ポリマー粒子を得た。得られた粒子をイオン交換水及び溶剤で洗浄後、単離乾燥して架橋ポリマー粒子を得た。

【 0 0 4 9 】

(参考例 3) (ヒドロキシメチルマレイミドの合成)

24 部のマレイミド (アルドリッチ (株) 製)、21 部の 35% HCOH (和光純薬 (株) 製)、5% NaOH 水溶液を 0.7 部入れ、40℃で 2 時間反応させたところ、ヒドロキシメチルマレイミドの白色結晶が析出した。減圧濾過後、常温で真空乾燥した。このようにして得たヒドロキシメチルマレイミドの粗結晶を酢酸エチルで再結晶し、22 部のヒドロキシメチルマレイミドを得た。

【 0 0 5 0 】

(実施例 1)

参考例 1 で得られた架橋ポリマー粒子 10 部をポリエチレングリコール 200 (和光純薬 (株) 製) 50 部に分散させ、メシチレン (和光純薬 (株) 製) 15 部を加え、窒素雰囲気下テトラ-*n*-プロポキシチタンを 0.2 部滴下し、14 時間還流下反応させた。得られた粒子をメタノールに分散／洗浄しさらにイオン交換水及び溶剤で洗浄後、単離乾燥して水酸基含有ポリマー粒子を得た。

このようにして得られた水酸基含有ポリマー粒子 10 部に参考例 3 で合成したヒドロキシメチルマレイミド 17 部、トルエン 500 部を入れ 60-70℃ に加熱攪拌し、触媒の *p*-トルエンスルホン酸一水和物 0.4 部を入れ、温度を上げて 10 時間還流下反応させた。得られた粒子をメタノールに分散／洗浄しさらにイオン交換水及び溶剤で洗浄後、単離乾燥してマレイミド基含有ポリマー粒子を得た。このようにして得られたマレイミド基含有ポリマー粒子のマレイミド基量を以下の方法で測定した。

【0051】

＜マレイミド基含有ポリマー粒子中のマレイミド基定量法＞

粒子を一定量ねじ口試験管に W (g) 秤量し、あらかじめ調製した 2-メルカプトエチルアミン (東京化成社製) の反応液を、2-メルカプトエチルアミンが過剰量になるよう一定量加え、攪拌反応させた。

粒子を遠心分離したのち上澄み溶液の 2-メルカプトアミンと 4, 4'-ジチオピリジンと反応させ、324 nm の吸光度からモル吸光係数 $\epsilon = 19800$ を用いて上澄み溶液中の 2-メルカプトエチルアミン量 B (mol) を求めた。

ブランクとして、サンプルを含まない系の 2-メルカプトエチルアミン量 C (mol) も同様に測定し、下記の式に従ってマレイミド基量 A (mmol/g) を求めた。

$$A = (C - B) / W \times 1000$$

【0052】

この粒子のマレイミド基量は、1.2 mmol/g であった。この粒子 1 部を 10 部の純水に入れ、30 秒間超音波処理して顕微鏡観察したところ良好に分散

していることを確認した。

【0053】

(実施例 2)

参考例 1 で得られた架橋ポリマー粒子 10 部をジオキサン (和光純薬 (株) 製) 120 部と塩酸 (和光純薬 (株) 製) 40 部に分散させ、5 時間 80℃で反応させた。得られた粒子をイオン交換水に分散／洗浄した後、単離乾燥してカルボキシル基含有ポリマー粒子を得た。

このようにして得られたカルボキシル基含有ポリマー粒子 10 部を硫酸 (和光純薬 (株) 製) 50 g、ポリエチレングリコール 200 (和光純薬 (株) 製) 300 部の混合液に分散し 6 時間 120℃で反応させた。得られた粒子をイオン交換水に分散／洗浄した後、単離乾燥して水酸基含有ポリマー粒子を得た。

このようにして得られた水酸基含有ポリマー粒子 10 部にヒドロキシメチルマレイミド 17 部、トルエン 500 部を入れ 60-70℃に加熱攪拌し、触媒の p-トルエンスルホン酸一水和物 0.4 部を入れ、温度を上げて 10 時間還流下反応させた。得られた粒子をメタノールに分散／洗浄しさらにイオン交換水及び溶剤で洗浄後、単離乾燥してマレイミド基含有ポリマー粒子を得た。

このようにして得られたマレイミド基含有ポリマー粒子のマレイミド基量を実施例 1 と同じ方法で測定を行ったところ、この粒子のマレイミド基量は 1.5 mmol/g であった。この粒子 1 部を 10 部の純水に入れ、30 秒間超音波処理して顕微鏡観察したところ良好に分散していることを確認した。

【0054】

(比較例 1)

実施例 1 と全く同じ処理を参考例 2 で得られた架橋ポリマー粒子に行い比較の粒子を得た。この粒子のマレイミド基量を実施例 1 と同じ方法で測定を行ったところ、マレイミド基は全く測定されなかった。

【0055】

(比較例 2)

実施例 2 で得られたカルボキシル基粒子を塩化チオニルでクロル化し、ヒドロキシメチルマレイミドと反応させて比較のマレイミド基含有粒子を得た。この粒

子のマレイミド基量を実施例 1 と同じ方法で測定を行ったところ、0.2 mmol / g であった。この粒子 1 部を 10 部の純水に入れ、30 秒間超音波処理して顕微鏡観察したところ、粒子の凝集は全くほぐれず分散状態が悪いものであった。

【0056】

【発明の効果】

本発明に因れば、特殊な原料や反応性官能基を有する単量体を必要としない安価で、安全性が高く、複雑な操作をすることなく、マレイミド基量のローディング量が多く、そのローディングの制御が容易で、さらに機械的に強く、水分散性も良好なマレイミド基含有ポリマー粒子を得ることができ、また、その製造方法を得ることができる。

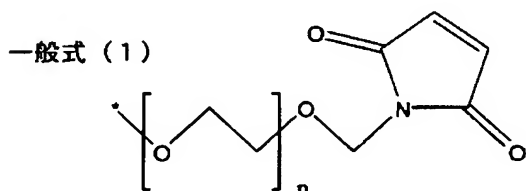
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の課題は、特殊な原料や反応性官能基を有する単量体を必要としない安価で、安全性が高く、複雑な操作をすることなく、マレイミド基量のローディング量が多く、そのローディングの制御が容易で、さらに機械的に強く、水分散性も良好なマレイミド基含有ポリマー粒子およびその製造方法を提供することにある。

【解決手段】 マレイミド基を有する架橋ポリマー粒子において、前記架橋ポリマー粒子が下記一般式（1）で表される基を含有することを特徴とするマレイミド基含有ポリマー粒子、および前記架橋ポリマー粒子にポリエチレングリコールを導入して得られた水酸基含有ポリマー粒子にヒドロキシメチルマレイミドを反応させて、該マレイミド基含有ポリマー粒子を得る製造方法。

【化1】



[式中、n は 1 以上の整数を表す。]

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 9 6 3 4 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 5 4 9 6]

1. 変更年月日

1 9 9 6 年 5 月 2 9 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都港区赤坂二丁目 1 7 番 2 2 号

氏 名

富士ゼロックス株式会社